



AVANÇOS DA NEUROCIRURGIA NO TRATAMENTO DA DOENÇA DE HUNTINGTON: DA TERAPIA GÊNICA ÀS INTERVENÇÕES CIRÚRGICAS PARA MELHORIA DA QUALIDADE DE VIDA

DOMINIC DINIZ CARDOSO MOREIRA; BRUNA CRESPO LUIZ MUYLAERT; EDMUNDO FURTADO ANZOLIN; JOÃO PEDRO MARCHETTI FREIXO RAPOSO; NATHAN DE PAULA VERDAN;

RESUMO

A Doença de Huntington (DH) é uma doença neurodegenerativa autossômica dominante caracterizada por movimentos coreicos, alterações comportamentais e comprometimento cognitivo. A patogênese desse processo é uma consequência da toxicidade de proteína mutante em neurônios estriatais e corticais. O objetivo do trabalho é realizar uma revisão bibliográfica sobre a DH e intervenções neurocirúrgicas. O presente artigo original constitui uma revisão bibliográfica observados em bases de dados científicos como LILACS, *Scientific Electronic Library Online* (SciELO), *National Library of Medicine* (NIH), Nature, Medline entre 2020 a 2025. As terapias cirúrgicas têm demonstrado eficácia no controle da coreia e outros sintomas motores, enquanto transplantes de células e fatores neurotróficos surgiram como abordagens para modular a doença, entretanto, há considerações éticas e riscos criam desafios significativos para sua implementação clínica. Conclui-se que ainda há desafios significativos que permanecem na eficácia, segurança e acessibilidade dessas terapias. Métodos estereotáxicos e palidotomia de fato demonstram evolução importante em relação aos distúrbios motores na DH, além da estimulação cerebral profunda (ECP) ser um método importante e representar melhoras em relação aos sintomas motores hipocinéticos e a autonomia da marcha.

Palavras-chave: Doença de Huntington; Coreia; Estimulação Cerebral Profunda;

1 INTRODUÇÃO

A doença de Huntington (DH) é uma doença neurodegenerativa autossômica dominante, causada pela repetição de citosina-adenina-guanina (CAG) no éxon 1 do gene que codifica a proteína huntingtina (HTT) no cromossomo 4, pode ser descrita por início de 15 a 20 anos de idade, com prevalência de 4,88 casos a cada 100.000 pessoas (Kaczynska *et al.*, 2022). A DH ainda pode ser caracterizada por sintomatologia como movimento anormal, declínio cognitivo e distúrbios psiquiátricos (Bonomo *et al.*, 2021).

Complementarmente, Ishihara *et al.*, (2021) descrevem que a DH apresenta distúrbios cognitivos significativos como uma redução na velocidade e flexibilidade do processamento mental, alterações na função psíquica da atenção, função visoespacial e reconhecimento emocional, além de condições neuropsiquiátricas como síndrome hipofrontal ou disexecutiva, alterações de humor como irritabilidade, depressão e conseqüentemente ansiedade. Dentre os sintomas motores da DH pode-se constatar o comprometimento dos movimentos voluntários e surgimento de movimentos involuntários, que resultam em redução da destreza manual, fala arrastada, dificuldades de deglutição, problemas de equilíbrio e quedas. Os sintomas motores na DH são inicialmente sutis e progridem até que praticamente todas as funções associadas ao movimento sejam afetadas. A ressonância magnética (RNM) pode verificar presença de atrofia de núcleo caudado ou putâmen, através de pósitron emission tomography (PET), constata-se a diminuição de glicose em regiões estriatais como corticais cerebrais (Costa *et al.*, 2023).

Por conseguinte, não há tratamentos farmacológicos que são modificadores da DH, apesar da presença de uma variedade de medicamentos utilizados para abordagem terapêutica como inibidores de transportador vesicular de monoamina 2 (VMAT2) como deutetrabenazina, medicamentos psicotrópicos como antidepressivos e antipsicóticos. Consequentemente, em estágios avançados da DH, deficiências de marcha e coreia grave são geralmente refratárias a medicamentos. Neste contexto, tem havido um interesse crescente no papel terapêutico potencial desempenhado por métodos de neuromodulação não invasivos e principalmente métodos da neurocirurgia como estimulação cerebral profunda (ECP), palidotomia, transplantação celular, de fatores neurotróficos e terapia gênica, em doenças neurodegenerativas, incluindo DH (Jose *et al.*, 2023). Este trabalho possui como objeto realizar uma revisão bibliográfica sobre métodos atuais e ensaios clínicos acerca do tratamento da DH.

2 MATERIAL E MÉTODOS

O presente artigo original constitui uma revisão bibliográfica observados em bases de dados científicos como LILACS, *Scientific Electronic Library Online* (SciELO), *National Library of Medicine* (NIH), Nature, Medline. Os termos utilizados nesse estudo referiram-se aos métodos terapêuticos e inovadores sobre a neuroplasticidade e acometimentos neuropsiquiátricos. Os descritores utilizados nessa pesquisa foram: “Doença de Huntington”, “Estimulação Cerebral Profunda”, “Huntington e Neurocirurgia”. O levantamento dos dados foi realizado entre 2020 a 2025, nos últimos 5 anos. Os critérios de inclusão foram estudos disponíveis integralmente e de maneira gratuita online, os artigos usados foram originais como revisão de literatura, estudos randomizados e duplo-cego, revisões sistemáticas sobre diferentes métodos terapêuticos, suas tecnologias e o impacto de suas intervenções, utilizaram-se artigos em língua portuguesa e inglesa. Enquanto os critérios de exclusão para esse artigo foram a exclusão de artigos duplicados, trabalhos incompletos, trabalhos pagos e artigos que não estavam em inglês e português. Foram encontrados 82 artigos originais, dos quais 24 artigos foram utilizados para o desenvolvimento deste artigo.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

ESTIMULAÇÃO CEREBRAL PROFUNDA (ECP) NA DOENÇA DE HUNTINGTON

A ECP é um procedimento neurocirúrgico que permite a neuromodulação baseada em circuitos direcionados, consistem na implantação cirúrgica de um eletrodo intracraniano, um fio de extensão e um gerador de pulsos. Os eletrodos com múltiplos contatos de estimulação são implantados estereotaxicamente em alvos específicos no cérebro, modula os circuitos cerebrais córtico-estriatais com um efeito indireto nas habilidades cognitivas e comportamentais (Trenado *et al.*, 2021). A troca de bateria do estimulador é realizada a cada 3 a 5 anos, com introdução cirúrgica de bateria geradora de pulsos no tórax sob a clavícula (Reis *et al.*, 2024).

Em contraste com lesões cirúrgicas irreversíveis, o DBS é baseado em estímulos elétricos de alta frequência para a estrutura alvo dos eletrodos implantados, causando efeitos reversíveis no cérebro (Kokkonen *et al.*, 2022). A ECP pode medir diretamente a atividade cerebral patológica e pode fornecer estimulação ajustável para efeito terapêutico em distúrbios neurológicos e psiquiátricos como a DH correlacionados com circuitos disfuncionais (Boutet *et al.*, 2021).

Segundo Steinhardt *et al.*, (2024) descreveram que o uso de ECP com aplicação no globo pálido interno (GPi) e globo pálido externo (GPe) em 5 pacientes durante um ano, demonstrou-se como um alvo potencial no alívio da coreia de forma eficaz, ainda descreveram que os

eletrodos proporcionaram o aumento de tecidos ativados, no entanto, a atrofia em gânglios da base não demonstrou melhoras o que dificultaria o tratamento. De maneira complementar, Kinfe *et al.*, (2022) realizaram ECP em uma paciente com DH e sintomas motores hipocinéticos como distonia, e constaram que a ECP em segmentos cerebrais como GPi e núcleo subtalâmico melhora os sintomas motores, além de melhorar a pontuação de 5,4 % a 34,5% na Escala Unificada de Classificação da Doença de Huntington (UHDRS).

De acordo com Reis *et al.*, (2024), a ECP na DH consiste na ativação de terminais pré-sinápticos de axônios produzindo efeitos inibitórios ou excitatórios através de pulsos nervosos gerados. Portanto, a ECP é considerada como alternativa à realização de palidotomia e foi descrita como um método que reduz consideravelmente efeitos adversos de medicamentos, no entanto, no estudo citado há somente a descrição da melhoria quanto à coreia e efeitos adversos, os efeitos significantes quanto a outros sintomas motores como distonia, bradicinesia na marcha e estabilidade postural, ainda são descritos como heterogêneos e inconclusivos. Enquanto, Centen *et al.*, (2021) descreveram que atualmente, a ECP é preferida às técnicas mais invasivas neurocirúrgicas para a abordagem de distonia nas doenças neurodegenerativas, entretanto, pode apresentar efeitos adversos como infecção, erosão da pele e mau funcionamento do *hardware*, sendo necessário acompanhamento ao longo da vida e efeitos colaterais neurológicos, como acinesia de longo prazo e distúrbio da marcha.

A PALIDOTOMIA NO MANEJO DA DOENÇA DE HUNTINGTON

A DH é caracterizada por perda progressiva de neurônios espinhais no núcleo caudado e striatum ventrolateral, além da afecção na via corticoestriatopalidotalamocortical. A Palidotomia é um procedimento neurocirúrgico que envolve a ablação do *globus pallidus*, resultando em atividade reduzida nessa área do cérebro, é um procedimento estereotáxico irreversível realizado somente sob anestesia local (Pociecha; Kozikowska; Kmak, 2024).

Complementarmente, Li *et al.*, (2024) descreveram a realização de palidotomia ou talamotomia e técnicas cirúrgicas estereotáxicas mediadas por ultrassom focalizado e a implantação de ECP assistida por robô, reduziram o tempo operatório e as complicações. Enquanto, Miller *et al.*, (2021) relataram a utilização da palidotomia e talamotomia com ablação com ultrassom (USG) guiado por RNM de GPi e núcleo intermediário ventral talâmico (VIM) em pacientes com Doença de Parkinson (DP), o que constata que é um método cada vez mais utilizado em pacientes com doenças neurodegenerativas, a técnica apresentou nível importante de resolução quanto ao tremor essencial, entretanto, apresentou uma menor eficiência do tratamento da palidotomia em GPi do que da ablação VIM devido à maior distância do alvo da linha média. De acordo com Centen *et al.*, (2021) a palidotomia bilateral associada a ECP pode ser utilizada como um tratamento eficaz para distonia, presente na DH. Segundo Gonzalez-Baez Ardisana *et al.*, (2024) a palidotomia pode reduzir sintomas como tremores, rigidez e movimentos involuntários sob anestesia local. Esse *feedback* em tempo real ajuda a garantir que a área correta seja o alvo e minimiza os potenciais efeitos colaterais.

A ESTIMULAÇÃO CEREBRAL PROFUNDA (ECP) NA DOENÇA DE HUNTINGTON (DH)

A ECP consiste na implantação de um pequeno dispositivo médico chamado neuroestimulador considerado como marca-passo cerebral, que envia impulsos elétricos para alvos específicos no cérebro. Esses alvos geralmente são áreas envolvidas no controle motor, como o núcleo subtalâmico (STN) ou o GPi. Os efeitos da ECP não são restritos ao local da estimulação, mas se estendem às regiões cerebrais conectadas, Yamamoto *et al.*, (2022) constatarem através de ECP em STN com estudo sobre o fluxo sanguíneo cerebral ou metabolismo da glicose, onde a estimulação aumentou a captação do ligante no alvo da estimulação, gânglios da base e tálamo, e reduziu a captação do ligante nas regiões corticais

motoras e cerebelo. O procedimento é realizado em dois estágios como: implantação dos eletrodos no cérebro usando cirurgia estereotáxica e o neuroestimulador é colocado sob a pele perto da clavícula e conectado aos eletrodos por meio de fios finos (Kinfe *et al.*, 2022).

Neste contexto a ECP consiste na regulação da atividade elétrica anormal no cérebro, proporcionando alívio dos sintomas de distúrbios do movimento, portanto, ao contrário da palidotomia, a ECP é ajustável e reversível, pode ser ajustada de acordo com as necessidades do paciente. Essa flexibilidade torna a ECP uma opção versátil para o tratamento de condições neurológicas complexas e surgiu como uma opção mais avançada e menos invasiva em comparação à lesão cirúrgica (Steinhardt *et al.*, 2024).

Referente à distonia generalizada, coreia, rigidez e comprometimento grave da marcha, a ECP em região do núcleo subtalâmico demonstrou melhorias significativas, em relação à DH juvenil e sintomas motores hipocinéticos e a autonomia da marcha também demonstrou bons resultados (Kaymak *et al.*, 2023). De acordo com Capato *et al.*, (2022) após a realização de ECP em GPI, o paciente em estágio avançado de HD com coreia grave e que era refratário à medicação apresentou sintomas motores e qualidade de vida substancialmente melhorados após a intervenção cirúrgica e programa de fisioterapia.

TRANSPLANTAÇÃO CELULAR COMO TERAPIA

A terapia de transplante de células para DH envolve a implantação de células saudáveis no cérebro para substituir neurônios danificados, através de tecido fetal com células progenitoras neurais, deve-se iniciar o procedimento com a coleta e preparação dessas células. Posteriormente, as células são transplantadas para o estriado, uma região do cérebro gravemente afetada pela DH (Rosser, 2002). Por conseguinte, este método possui como objetivo, restauração da função cerebral normal, repondo neurônios perdidos e dando suporte aos existentes. As células transplantadas podem se integrar à rede neural do cérebro, potencialmente melhorando as funções motoras e cognitivas, entretanto ainda há a necessidade de técnicas para preservação e sobrevivência destas células transplantadas (Gonzalez-Baez Ardisana; Solís-Mata; Carrillo-Ruiz, 2024). Em relação ao uso de células-tronco pluripotentes humanas, estas ainda são propensas a adquirir alterações genômicas *in vitro*, principalmente devido às condições de cultura e rotinas inadequadas para monitorar a integridade do genoma. De forma complementar, o desenvolvimento a partir destas células para tipos neuronais específicos *in vitro* é complexo e a tradução clínica de progenitores neurais derivados é limitada pela heterogeneidade dos produtos celulares obtidos (Choompoo *et al.*, 2021).

TERAPIA DE LIBERAÇÃO DO FATOR NEUOTRÓFICO (BDNF)

A terapia de liberação do fator neurotrófico visa promoção e recuperação da função neuronal ao fornecer fatores de crescimento diretamente ao cérebro. Fatores neurotróficos, como o fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF) e o fator neurotrófico derivado da linhagem de células gliais (GDNF), são proteínas que dão suporte ao crescimento, sobrevivência e diferenciação dos neurônios, os quais são secretados pelos neurônios e glia. Essa terapia envolve o uso de terapia genética ou sistemas de bioentrega de células encapsuladas para fornecer um suprimento contínuo dessas proteínas às regiões cerebrais afetadas (Speidell; Bin Abid; Yano, 2023).

Por conseguinte, a entrega destes fatores pode ser realizada através de vetores virais que introduzem genes que codificam essas proteínas em células cerebrais ou dispositivos implantáveis que liberam os fatores ao longo do tempo. Ao aprimorar os mecanismos naturais de reparo do cérebro, a terapia de liberação de fatores neurotróficos promete mitigar a neurodegeneração e melhorar a função neurológica em condições como a DH. A utilização de candesartana associada a esse método apresentou efeitos protetores quanto à perda de BDNF e na apoptose neuronal (Gonzalez-Baez Ardisana; Solís-Mata; Carrillo-Ruiz, 2024).

TERAPIA GÊNICA E MÉTODOS EXPERIMENTAIS

O sistema *Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats/Caspase* (CRISPR/Cas9) permite a edição genética eficaz em diferentes tipos de células e organismos. Por meio desses sistemas, é criado o controle de células-tronco pluripotentes induzidas de origem humana. A terapia gênica apresenta como objetivo substituir, reparar ou controlar seletivamente a expressão de genes mutantes pela transferência de material genético para as células-alvo que são responsáveis por cada doença. Até o momento, a maioria dos ensaios clínicos usou vetores virais porque vírus como o vírus adeno-associado (AAV), lentivírus (LV), adenovírus (Adv) e retrovírus podem *expressar genes de comprimento total, permitindo assim a substituição de genes* (Birolini *et al.*, 2021). Além disso, na DH os estudos referem-se ao gene Htt e diminuição de sua expressão, o gene PA28 γ e associação de ASO, os quais são oligonucleotídeos.

4 CONCLUSÃO

No geral, todas as abordagens cirúrgicas discutidas neste artigo têm suas vantagens, limitações e perspectivas. Além disso, os avanços em técnicas cirúrgicas estereotáxicas, como palidotomia ou talamotomia mediada por ultrassom focalizado e implantação de ECP assistida por robô, reduziram o tempo operatório e as complicações. Esses avanços expandiram a disponibilidade do tratamento cirúrgico de distúrbios do movimento. Em relação à transplantação celular, compreende-se que devido à complexidade do enxerto há necessidade de otimizar os métodos de implantação, as reações imunogênicas e a abordagem médico-legal devido ao uso de células e sua origem ainda estão em teste. Quanto ao uso de células-tronco pluripotentes humanas há a necessidade de padronização de procedimentos de produção para geração reprodutível de produtos celulares. Consequentemente, ainda há necessidade de definição de métodos seguros e que possam alterar a história natural da doença.

REFERÊNCIAS

- BIROLINI, G. et al. *SREBP2* Gene Therapy Targeting Striatal Astrocytes Ameliorates Huntington's Disease Phenotypes. **Brain**, v. 144, n. 10, p. 3175–3190, 29 nov. 2021. Disponível em: <<https://academic.oup.com/brain/article/144/10/3175/6273579>>. Acesso em: 12 mar. 2025.
- BONOMO, R. et al. Deep Brain Stimulation in Huntington's Disease: A Literature Review. **Neurological Sciences**, v. 42, n. 11, p. 4447–4457, nov. 2021. Disponível em: <<https://link.springer.com/10.1007/s10072-021-05527-1>>. Acesso em: 6 mar. 2025.
- BOUTET, A. et al. Predicting Optimal Deep Brain Stimulation Parameters for Parkinson's Disease Using Functional MRI and Machine Learning. **Nature Communications**, v. 12, n. 1, p. 3043, 24 maio 2021. Disponível em: <<https://www.nature.com/articles/s41467-021-23311-9>>. Acesso em: 16 dez. 2024.
- CAPATO, T. T. C. et al. Use of Objective Outcomes Measures to Verify the Effects of ICF-Based Gait Treatment in Huntington's Disease Patient on Globus Pallidus Deep Brain Stimulation: A Case Report. **Frontiers in Rehabilitation Sciences**, v. 3, p. 849333, 14 abr. 2022. Disponível em: <<https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fresc.2022.849333/full>>. Acesso em: 12 mar. 2025.
- CENTEN, L. M. et al. Bilateral Pallidotomy for Dystonia: A Systematic Review. **Movement Disorders**, v. 36, n. 3, p. 547–557, mar. 2021. Disponível em:

<<https://movementdisorders.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/mds.28384>>. Acesso em: 6 mar. 2025.

CHOOMPOO, N. et al. Induced Pluripotent Stem Cells Derived from the Developing Striatum as a Potential Donor Source for Cell Replacement Therapy for Huntington Disease. **Cytotherapy**, v. 23, n. 2, p. 111–118, fev. 2021. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S146532492030760X>>. Acesso em: 12 mar. 2025.

COSTA, I. M. et al. Doença de Huntington: uma abordagem diagnóstica, evolução clínica e revisão. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 6, n. 5, p. 21887–21894, 18 set. 2023. Disponível em: <<https://ojs.brazilianjournals.com.br/ojs/index.php/BJHR/article/view/63175>>. Acesso em: 6 mar. 2025.

GONZALEZ-BAEZ ARDISANA, P.; SOLÍS-MATA, J. S.; CARRILLO-RUIZ, J. D. Neurosurgical Therapy Possibilities in Treatment of Huntington Disease: An Update. **Parkinsonism & Related Disorders**, v. 125, p. 107048, ago. 2024. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1353802024010605>>. Acesso em: 6 mar. 2025.

ISHIHARA, L.; OLIVERI, D.; WILD, E. J. Neuropsychiatric Comorbidities in Huntington's and Parkinson's Disease: A United States Claims Database Analysis. **Annals of Clinical and Translational Neurology**, v. 8, n. 1, p. 126–137, jan. 2021. Disponível em: <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/acn3.51252>>. Acesso em: 6 mar. 2025.

JOSE, L. et al. Non-Invasive Neuromodulation Methods to Alleviate Symptoms of Huntington's Disease: A Systematic Review of the Literature. **Journal of Clinical Medicine**, v. 12, n. 5, p. 2002, 2 mar. 2023. Disponível em: <<https://www.mdpi.com/2077-0383/12/5/2002>>. Acesso em: 6 mar. 2025.

KACZYŃSKA, J. et al. Is deep brain stimulation effective in Huntington's Disease? — a systematic literature review. **Neurologia i Neurochirurgia Polska**, v. 56, n. 4, p. 299–307, 31 ago. 2022. Disponível em: <https://journals.viamedica.pl/neurologia_neurochirurgia_polska/article/view/87788>. Acesso em: 6 mar. 2025.

KAYMAK, A. et al. Patterns of Neural Activity and Clinical Outcomes in a Juvenile Huntington's Disease Patient Undergoing Deep Brain Stimulation of the Subthalamic Nucleus. **Deep Brain Stimulation**, v. 1, p. 15–19, jun. 2023. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2949669123000027>>. Acesso em: 6 mar. 2025.

KINFE, T. et al. Deep Brain Stimulation and Stereotactic-Assisted Brain Graft Injection Targeting Fronto-Striatal Circuits for Huntington's Disease: An Update. **Expert Review of Neurotherapeutics**, v. 22, n. 9, p. 781–788, 2 set. 2022. Disponível em: <<https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/14737175.2022.2091988>>. Acesso em: 6 mar. 2025.

KOKKONEN, A. et al. Neurobiological Effects of Deep Brain Stimulation: A Systematic Review of Molecular Brain Imaging Studies. **NeuroImage**, v. 260, p. 119473, out. 2022. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1053811922005894>>. Acesso em: 6 mar. 2025.

LI, T. et al. Association between Postoperative Changes in Natremia and Outcomes in Patients Undergoing Elective Craniotomy. **Neurosurgical Review**, v. 47, n. 1, p. 69, 25 jan. 2024. Disponível em: <<https://link.springer.com/10.1007/s10143-024-02287-2>>. Acesso em: 10 mar. 2025.

MILLER, T. R. et al. Predicting final lesion characteristics during MR-guided focused ultrasound pallidotomy for treatment of Parkinson's disease. **Journal of Neurosurgery**, v. 134, n. 4, p. 1083–1090, abr. 2021. Disponível em: <<https://thejns.org/view/journals/j-neurosurg/134/4/article-p1083.xml>>. Acesso em: 12 mar. 2025.

POCIECHA, A.; KOZIKOWSKA, M.; KMAK, B. Pallidotomy – outdated procedure or modern therapeutic alternative? – a review. **Journal of Education, Health and Sport**, v. 67, p. 55077, 13 set. 2024. Disponível em: <<https://apcz.umk.pl/JEHS/article/view/55077>>. Acesso em: 6 mar. 2025.

REIS, G. S. N. D. et al. O papel da estimulação cerebral profunda no manejo de doenças neurodegenerativas. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 7, n. 9, p. e75611, 5 dez. 2024. Disponível em: <<https://ojs.brazilianjournals.com.br/ojs/index.php/BJHR/article/view/75611>>. Acesso em: 6 mar. 2025.

ROSSER, A. E. Unilateral transplantation of human primary fetal tissue in four patients with Huntington's disease: NEST-UK safety report ISRCTN no 36485475. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, v. 73, n. 6, p. 678–685, 1 dez. 2002. Disponível em: <<https://jnnp.bmj.com/lookup/doi/10.1136/jnnp.73.6.678>>. Acesso em: 6 mar. 2025.

SPEIDELL, A.; BIN ABID, N.; YANO, H. Brain-Derived Neurotrophic Factor Dysregulation as an Essential Pathological Feature in Huntington's Disease: Mechanisms and Potential Therapeutics. **Biomedicines**, v. 11, n. 8, p. 2275, 16 ago. 2023. Disponível em: <<https://www.mdpi.com/2227-9059/11/8/2275>>. Acesso em: 12 mar. 2025.

STEINHARDT, J. et al. GPi/GPe Borderland– a Potential Sweet Spot for Deep Brain Stimulation for Chorea in Huntington's Disease? **Neurological Research and Practice**, v. 6, n. 1, p. 28, 23 maio 2024. Disponível em: <<https://neurolrespract.biomedcentral.com/articles/10.1186/s42466-024-00316-5>>. Acesso em: 6 mar. 2025.

TRENADO, C. et al. Electrophysiological Signature and the Prediction of Deep Brain Stimulation Withdrawal and Insertion Effects. **Frontiers in Neurology**, v. 12, p. 754701, 30 nov. 2021. Disponível em: <<https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fneur.2021.754701/full>>. Acesso em: 6 mar. 2025.

YAMAMOTO, E. A. et al. Good Response to Deep Brain Stimulation in Two Forms of Inherited Chorea Related to GNAO1 and Neuroacanthocystosis with Illustrative Videos. **Movement Disorders Clinical Practice**, v. 9, n. 3, p. 401–403, abr. 2022. Disponível em: <<https://movementdisorders.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/mdc3.13383>>. Acesso em: 12 mar. 2025.